

2734例育龄人群地中海贫血基因携带情况分析

唐立红, 陈燕, 马慧*

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院检验科, 广西 桂林

收稿日期: 2024年12月4日; 录用日期: 2025年8月9日; 发布日期: 2025年8月28日

摘要

目的: 探讨广西桂林地区育龄人群地中海贫血的突变类型及其分布特征。方法: 收集2022年1月~2023年12月于本院生殖医学部门诊、妇产科门诊就诊的育龄人群进行地中海贫血基因检测的血液样本2734例, 并对其地中海贫血基因携带情况进行统计分析。结果: 在2734例受检标本中, 检测出地中海贫血基因携带者433例(15.84%); 其中 α -地中海贫血基因携带率为11.59%, 包括12种基因突变类型, 以--SEA为主(44.79%)、- α 3.7 (27.13%)和- α 4.2/ $\alpha\alpha$ (9.46%)最常见; 非缺失型 α -地中海贫血突变基因型主要是以 α CS α 为主(6.94%), 其次为 α WS α ; β -地中海贫血基因携带率为3.66%, 检出8种基因突变类型, 以CD41-42 (41.00%), 其次是CD17 (24.00%); 检测出 α 复合 β -地中海贫血16例(0.59%)。结论: 桂林地区育龄人群地中海贫血基因突变类型复杂多样, α -地中海贫血以--SEA和- α 3.7基因型为主, β -地中海贫血以CD41-42和CD17突变类型为主。

关键词

地中海贫血, 育龄人群, 基因型, 构成比

Analysis of Thalassemia Gene Carrying Status in 2734 People of Childbearing Age

Lihong Tang, Yan Cen, Hui Ma*

Laboratory Department, "924" Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Guilin Guangxi

Received: Dec. 4th, 2024; accepted: Aug. 9th, 2025; published: Aug. 28th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the mutation types and distribution characteristics of thalassemia in people of childbearing age in Guilin, Guangxi. **Methods:** From January 2022 to December 2023, 2734

*通讯作者。

文章引用: 唐立红, 陈燕, 马慧. 2734 例育龄人群地中海贫血基因携带情况分析[J]. 生物医学, 2025, 15(5): 892-899.
DOI: 10.12677/hjbm.2025.155094

blood samples of people of childbearing age who were treated in the Outpatient Department of Reproductive Medicine and the Outpatient Department of Obstetrics and Gynecology of our hospital for thalassemia gene testing were collected, and their thalassemia gene carrying status was statistically analyzed. Results: Among the 2734 samples, 433 (15.84%) were detected as thalassemia gene carriers. Among them, the carrying rate of α -thalassemia gene was 11.59%, including 12 types of gene mutations, of which --SEA (44.79%), - α 3.7 (27.13%) and - α 4.2/ $\alpha\alpha$ (9.46%) were the most common. The main mutation genotype of non-deletion α -thalassemia was α CS α (6.94%), followed by α WS α . The gene carrier rate of β -thalassemia was 3.66%, and 8 gene mutations were detected, including CD41-42 (41.00%), followed by CD17 (24.00%). 16 cases (0.59%) of α -thalassemia combined with β -thalassemia were detected. Conclusion: The types of thalassemia gene mutations in childbearing age people in Guilin area are complex and diverse. --SEA and - α 3.7 genotypes are the main genotypes for α -thalassemia, and CD41-42 and CD17 mutations are the main genotypes for β -thalassemia.

Keywords

Thalassemia, People of Childbearing Age, Genotype, Ratio of Composition

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

地贫又称海洋性贫血，是一种因珠蛋白基因缺失或突变而抑制珠蛋白链合成的遗传性溶血性贫血，多见于我国南方各省，是一种具有较大的危害性的遗传病[1][2]。在临床上根据抑制的珠蛋白肽链类型不同，地中海贫血分为 α 型、 β 型、 γ 型和 δ 型，其中以 α 型地中海贫血和 β 型地中海贫血较常见[3][4]。调查显示，我国南方地区，如云南、广东、广西、贵州等地，是地中海贫血的高发地区，特别是广西和广东地区，广西地区有20%左右的人群携带地中海贫血基因[5]，广东地区有10%左右的人群携带地中海贫血基因[6][7]。在中国，地中海贫血的携带和发病具有很明显的地域特征，主要表现为南高北低的分布特点，不同地区的基因突变类型不同。为了解本地区地贫基因突变情况及各基因型的组成比例，本研究对2022年1月~2023年12月在我院生殖医学部门门诊及妇产科门诊对育龄人群地贫基因检测结果进行回顾性分析。

2. 地中海贫血的概况及分子机制

2.1. 地中海贫血的概况

地中海贫血症最早由美国 Cooley 于 1925 年报道，因其在地中海地区发现早期报告病例而得名。目前，我国约有 30 万名中重型地中海贫血患者，该病是一种遗传性疾病，在我国长江以南地区影响最大，发病率最高[8]。世界卫生组织报告指出，全球人口中携带 α 型地中海贫血基因或 β 型地中海贫血基因的比例约为 1.7%，其中携带 α 型或 β 型或其他血红蛋白基因的孕妇约为 2.6 亿。 β 地贫基因携带者约为 8000 万~9000 多万人，这对患者自身健康、心理及社会等方面均有显著影响。因此，地中海贫血的防控已成为地中海贫血流行国家和地区的一项重要公共卫生挑战。

2.2. 地中海贫血的分子机制

2.2.1. α -地中海贫血的分子机制

α -地中海贫血，源于 α 珠蛋白基因的突变或缺失导致 α 珠蛋白肽链的数量减少或缺失。 α 珠蛋白基

因簇位于 16 号染色体末端,其基因排列顺序为 5'- ζ - $\psi\zeta$ - $\psi\alpha 1$ - $\alpha 2$ - $\alpha 1$ - θ -3',整个基因片段全长约 30 kb。各染色体均含有 2 个 α 珠蛋白基因,按相邻 2 个 α 珠蛋白在同一染色体上的基因缺失或突变,将 α -地中海贫血分为: $\alpha 0$ 地中海贫血和 $\alpha +$ 地中海贫血[9]。 $\alpha 0$ -地贫是由于 2 个 α -珠蛋白基因全部突变或缺失, $\alpha +$ -地贫是指 1 个 α -珠蛋白基因发生点变或缺失[10]。根据 α -珠蛋白基因突变或缺失的数量,将其分为静止型、标准型、中间型和重型地中海贫血 4 种。

2.2.2. β -地中海贫血的分子机制

β -地中海贫血,源于 β 珠蛋白基因发生点突变,从而导致 β 珠蛋白肽链的合成不足或缺失。 β -珠蛋白基因簇位于 11 号染色体末端,每条染色体上含有 1 个 β -珠蛋白基因,其基因排列顺序为 5'- ϵ -G γ -A γ - $\psi\beta$ - δ - β -3',整个基因片段全长约 40 kb。临床上将其分为 $\beta 0$ -地贫和 $\beta +$ -地贫两种,其中 $\beta 0$ -地贫是由于 β 链突变导致无法合成; $\beta +$ -地贫可以合成少量的 β 链,因为 β 珠蛋白基因的突变。

3. 研究对象与方法

3.1. 研究对象

选取 2022 年 1 月~2023 年 12 月在我院生殖医学部门门诊和妇产科门诊开展地中海贫血基因筛查的孕前检查中夫妻及孕妇及其配偶共 2734 例为研究对象,平均年龄 34.27 ± 5.52 (20~58)岁。受检者均在采血前签署了《知情同意书》。

3.2. 试剂与仪器

地中海贫血核酸提取试剂和基因检测试剂盒(深圳亚能生物科技股份有限公司提供);PCR 扩增仪(杭州浪奇 MG96+);离心机、电泳仪、恒温浴箱、电炉、移液枪等。

3.3. 方法

3.3.1. 外周血标本采集及全血 DNA 提取

使用含有 EDTA 抗凝剂的真空采血管,抽取受检者的外周血 2 ml,轻轻颠倒混匀,放入 4℃~8℃ 的冰箱中保存备用。本研究全血 DNA 的提取流程严格按照亚能生物技术有限公司提供的核酸提取试剂说明书进行提取。

3.3.2. PCR 扩增

分别取出缺失型 α -地中海贫血 PCR 扩增反应液、非缺失型 α -地中海贫血 PCR 扩增反应液、 β -地中海贫血 PCR 扩增反应液,并做好标记,于 5000 rpm 离心 10 秒,然后分别加入 4 μ L,按 25 μ L 反应体系进行以下扩增(图 1)。

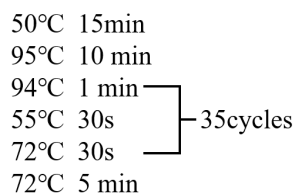


Figure 1. Amplification flowchart of 25 μ L reaction system

图 1. 25 μ L 反应体系扩增流程图

3.3.3. 缺失型 α -地中海贫血 PCR 扩增产物凝胶电泳检测

取出 PCR 扩增产物 5 μ L,加入 6 $\times$ 溴酚蓝上样缓冲液 1 μ L,经 1.2%琼脂糖凝胶(内加适量核酸染料)

进行电泳(90 V, 40 min)。电泳结束后, 通过凝胶成像系统观察结果。

3.3.4. 非缺失型 α 和 β -地中海贫血 PCR 扩增产物杂交

① 取 15 ml 离心管, 放入标有样本号的膜条, 加入 A 液 5~6 ml; ② 取相应样本编号的 PCR 扩增产物(16 μ L)加到 A 液中并盖好管盖; ③ 离心管沸水浴加 10 min 后取出; ③ 放入杂交箱 43℃ 杂交 1.5 h 以上(不超过 4 h); ④ 取 50 ml 离心管加入 B 液 40 ml, 置于杂交箱或水浴箱预热至 43℃, 空白对照同步处理。

3.3.5. 非缺失型 α 和 β -地中海贫血 PCR 扩增产物杂交后洗膜及显色

取出混合好的膜条, 转移到离心管, 离心管里, 预热 B 液, 43℃ 轻摇 15 min。按 A 液: POD = 2000:1 配制孵育液, 温室摇床孵育 30 min, 弃去孵育液。A 液温室摇洗 2 次, 每次 4 min。用 C 液室温洗膜 1~2 min, 同时配制显色液(显色液需新鲜配制)。将膜条浸泡于显色液中避光显色 10 min 后观察结果。

3.4. 结果判断

3.4.1. 缺失型 α -地中海贫血 PCR 扩增产物凝胶电泳结果判断

根据缺失型 α -地中海贫血 PCR 扩增产物凝胶电泳后通过成像系统读取电泳结果如下:

1) 电泳条带与基因型的对应关系如表 1。

Table 1. Correspondence between electrophoretic bands and genotypes of alpha thalassemia with deletion type
表 1. 缺失型 α -地中海贫血电泳条带与基因型对应关系表

基因型	条带大小
- α 3.7	2051 bp
$\alpha\alpha$	1826 bp
- α 4.2	1645 bp
--SEA	1306 bp

2) 正常: 检测样本只有一条 1826 bp 的正常条带。

3) 缺失杂合子: 如果结果显示检测样品有两条带, 一条为正常的 1826 bp 带, 另一条为一定缺失型带, 则结果为与此相对应的缺失型杂合子。

4) 缺失纯合子: 若结果显示检测样本只有一条缺失型带, 无正常带, 则结果为此缺失型的纯合子。

5) 双重缺失杂合子: 若结果显示检测样本有两个带, 分别为两种缺失型, 无正常带; 则结果为这两种缺失型的双重杂合子。

3.4.2. 非缺失型 α 地中海贫血 PCR 扩增产物膜条显色结果判断

膜条上探针排列顺序如表 2。

Table 2. Sequence of probe arrangement on membrane strips of non delegated alpha thalassemia
表 2. 非缺失型 α 地中海贫血膜条上探针排列顺序表

QSN	CSN	WSN	编号
QSM	CSM	WSM	α T

根据膜条上蓝斑显色的位置读取相应位置标注的基因型信息。

3.4.3. β -地中海贫血 PCR 扩增产物膜条显色结果判断

膜条上探针排列顺序如表 3。

Table 3. Sequence of probe arrangement on β -thalassemia membrane strip
表 3. β -地中海贫血膜条上探针排列顺序表

41~42N	654N	-28N	71~72N	17N	β EN	31N	27/28M	编号 β 地贫
41~42M	654M	-28M	71~72M	17M	β EM	31M	IVS-I-IM	
43M	-32M	-29M	-30M	14~15M	CAPM	IntM	IVS-I-5M	

注：以上位点最后一个字母：N 为正常，M 为突变。

根据膜条上蓝斑显色的位置读取相应位置标注的基因型信息。

3.5. 统计学分析

统计学数据处理采用 Excel 软件和 SPSS 26.0 软件进行统计分析。

4. 结果

4.1. 地中海贫血基因突变阳性率

本次研究共对 2734 名育龄群众进行了检测，结果显示，共有 433 名育龄群众携带了地中海贫血突变基因，总检出率为 15.84% (433/2734)；其中检测出 α -地贫患者 317 例，检出率为 11.59% (317/2734)；检测出 β -地贫患者 100 例，检出率 3.66% (100/2734)； α 并发 β -地贫 16 例，检出率 0.59% (16/2734)。

4.2. α -地中海贫血基因型及分布情况

在检测出的 433 例存在地贫基因的样本中， α -地贫有 317 例，占 73.21%，包括 12 种基因突变类型，其中缺陷型 α -地贫基因类型以--SEA 为主(占 44.79%)，其次是 α -3.7 (占 27.13%)；非缺失型 α -地贫突变基因型以 α CS α 为主(占 6.94%)，其次为 α WS α (占 6.62%)，见表 4。

Table 4. Distribution and composition ratio of genotypes of 317 cases of alpha thalassemia

表 4. 317 例 α -地中海贫血基因型分布及其构成比

基因型	数量(n)	构成比
--SEA/ $\alpha\alpha$	142	44.79
- α 3.7/ $\alpha\alpha$	86	27.13
- α 4.2/ $\alpha\alpha$	30	9.46
$\alpha\alpha$ / α CS α	22	6.94
$\alpha\alpha$ / α WS α	21	6.62
$\alpha\alpha$ / α QS α	7	2.21
- α 3.7/- α 3.7	3	0.95
--SEA/- α 3.7	2	0.63
--SEA/ α WS α	1	0.32

续表

- α 3.7/- α 4.2	1	0.32
- α 3.7/ α CS α	1	0.32
- α 4.2/ α WS α	1	0.32

4.3. β -地中海贫血基因型及分布情况

这项研究共检出 100 例携带 β -地贫突变基因的样本，主要包括 8 种基因突变类型，其中在所有 β -地贫突变类型中，基因突变比例最高的是 CD41-42，达到 41.00%，其次是 CD17，达到 24.00%，见表 5。

Table 5. Distribution and composition ratio of genotypes of 100 cases of β -thalassemia

表 5. 100 例 β -地中海贫血基因型分布及其构成比

基因型	数量(n)	构成比
CD41-42	41	41.00
CD17	24	24.00
IVS-II-654	12	12.00
-28	7	7.00
β E	6	6.00
CD71-72	5	5.00
-29	4	4.00
CAP	1	1.00

4.4. α 合并 β -地中海贫血基因型及分布情况

α 合并 β -地中海贫血基因阳性标本有 16 例，包括 9 种复合突变类型，主要以--SEA/ $\alpha\alpha\beta$ CD17 (25.00%)、--SEA/ $\alpha\alpha\beta$ CD17 (18.75%)、--SEA/ $\alpha\alpha\beta$ 654 (12.50%)和- α ^{3.7}/ $\alpha\alpha\beta$ CD17 (12.50%) 4 个基因突变类型较为常见，它们占有所有 α 合并 β -地中海贫血基因阳性患者的 68.75%。见表 6。

Table 6. Distribution and composition ratio of genotypes in 16 cases of alpha complex beta thalassemia

表 6. 16 例 α 复合 β -地中海贫血基因型分布及其构成比

基因型	数量(n)	构成比
--SEA/ $\alpha\alpha\beta$ CD17	4	25.00
--SEA/ $\alpha\alpha\beta$ CD41-42	3	18.75
--SEA/ $\alpha\alpha\beta$ IVS-II-654	2	12.50
- α 3.7/ $\alpha\alpha\beta$ CD17	2	12.50
--SEA/ $\alpha\alpha\beta$ E	1	6.25
- α 3.7/ $\alpha\alpha\beta$ CD41-42	1	6.25
- α 3.7/ $\alpha\alpha\beta$ E	1	6.25
- α 4.2/ $\alpha\alpha\beta$ CD41-42	1	6.25
$\alpha\alpha$ / α CS $\alpha\beta$ -28	1	6.25

5. 讨论

地中海贫血简称“地贫”，是一种常染色体隐性遗传的单基因遗传病，广泛分布于非洲、东南亚地区 and 地中海沿岸等地区，主要是以 α -、 β -地中海贫血较常见，具有一定的地域性分布特点，在我国主要是以两广地区发病率最高。根据临床特征 α -地中海贫血可分为静止型、轻型、中间型和重型， β -地中海贫血分为轻型、中间型和重型，不同类型地中海贫血存在一定的个体差异。因此可通过加强对育龄夫妇进行地贫筛查来避免重型地贫患儿的出生，在减少家庭和社会的经济负担的同时有效提高出生人口的素质。目前对于地中海贫血的治疗还未有有效的治愈方法，因此产前诊断对于预防中重型地贫患儿出生显得尤为重要，特别是在地中海贫血高发区开展地中海贫血筛查及诊断对提高该地方人口素质及降低地贫中重型患儿的出生率具有重要意义。本研究初步分析了广西桂林地区地中海贫血的基因突变类型及发生频率，为本地区开展遗传咨询、婚育指导及产前诊断提供了有力的参考依据。

本研究对 2734 例育龄人群外周血地中海贫血基因检测结果显示，携带地中海贫血突变基因有 433 例 (15.84%)，其中 α -地中海贫血有 317 例 (11.59%)， β -地中海贫血 100 例 (3.66%)， α 复合 β -地中海贫血 16 例 (0.59%)，提示本地区 α -地中海贫血的携带率较 β -地中海贫血高，且以 α -地中海贫血为主，与 Lai 等[11]报道的 α -地中海贫血检出率高于 β -地中海贫血类似。 α -地中海贫血共检出 12 种基因突变类型，以--SEA 基因类型最为常见，占 α -地中海贫血患者的 44.79%，其次为- α 3.7 (27.13%)、- α 4.2/ $\alpha\alpha$ (9.46%)，这与百色、广东、云南和湖南报道的 α -地中海贫血基因突变类型及分布一致[12][13]。 β -地中海贫血基因检测结果分析显示，共检测出 8 种基因突变类型，主要以 CD41-42 (41.00%)、CD17 (24.00%)和 IVS-II-654 (12.00%) 为主，这与叶丽花等[5]报道的广西来宾、吴文钦等[14]报道的深圳龙华区人群分布情况相似。而与卢恒、杜伟等[12][15]报道的广西百色及重庆地区有一定的差别，可见地中海贫血基因突变类型和频率存在一定的地域差异。 α 复合 β -地中海贫血患者共有 16 例，共检测出 9 种复合突变类型。以--SEA 复合 CD17 和 CD41-42 基因比较多，且复合型地中海贫血患者遗传给下一代的概率比单纯 α 或者 β -地中海贫血患者更高。

由于中重型地中海贫血不但会影响患者个人的生活质量，还会给家庭和社会带来严重的负担，且目前对于地中海贫血的治疗还未有有效的治愈方法，因此预防中重型地贫患儿出生显得尤为重要。本研究初步分析了广西桂林地区地中海贫血的基因突变类型及发生频率，为本地区开展遗传咨询、婚育指导及产前诊断提供了有力的参考依据。

参考文献

- [1] Liaska, A., Petrou, P., Georgakopoulos, C.D., Diamanti, R., Papaconstantinou, D., Kanakis, M.G., *et al.* (2016) β -Thalassemia and Ocular Implications: A Systematic Review. *BMC Ophthalmology*, **16**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0285-2>
- [2] 王美玉, 邱渊, 郑虎. 渝东北开州地区地中海贫血基因型调查统计分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(9): 1304-1306.
- [3] 于霞, 朱静. 珠蛋白生成障碍性贫血的治疗进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1868-1871.
- [4] Musallam, K.M., Rivella, S., Vichinsky, E. and Rachmilewitz, E.A. (2013) Non-Transfusion-Dependent Thalassemias. *Haematologica*, **98**, 833-844. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066845>
- [5] 叶丽花, 潘慧娟, 胡君燕, 等. 920 例地中海贫血基因突变类型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 545-548.
- [6] 张玲, 韩坤, 胡朝晖, 等. 广州地区 528 例珠蛋白生成障碍性贫血患者的 ABO 血型分布[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(2): 228-229.
- [7] 姜碧, 姚倩瑜, 韦思似, 等. 东莞地区孕前优生健康检查夫妇地中海贫血结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1475-1477.
- [8] 北京天使妈妈慈善基金会, 中华思源工程扶贫基金会, 北京师范大学中国工艺研究院. 中国地中海贫血蓝皮书

- [M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2016: 1-91.
- [9] 吕福通, 谢丹尼. 地中海贫血的相关研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(7): 490-494.
- [10] 杨阳, 张杰. 中国南方地区地中海贫血研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 276- 280.
- [11] Lai, K., Li, S., Lin, W., Yang, D., Chen, W., Li, M., *et al.* (2018) Invasive Prenatal Diagnosis of α -Thalassemia to Control Hb Bart's Hydrops Fetalis Syndrome: 15 Years of Experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **298**, 307-311. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4807-4>
- [12] 卢恒, 覃茜, 李金花, 等. 广西百色地区地中海贫血的基因诊断回顾分析[J]. 2021, 29(3): 865-868.
- [13] Yang, Z., Cui, Q., Zhou, W., Qiu, L. and Han, B. (2019) Comparison of Gene Mutation Spectrum of Thalassemia in Different Regions of China and Southeast Asia. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7, e680. <https://doi.org/10.1002/mgg3.680>
- [14] 吴文钦, 熊成霞, 蔡梦珊. 深圳市龙华区地中海贫血基因分型情况分析[J]. 医学信息, 2021, 34(14): 142-144.
- [15] 杜伟, 欧阳小峰, 甘承文, 等. 重庆地区 8024 例地中海贫血筛查结果及地贫基因型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(5): 694-697.